UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

159

Année 1974 N°

# THÈSE

## POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Dominique-Fabienne de GALARD TERRAUBE-GENETELLI
*Née le 4 avril 1949 à Paris*

*Présentée et soutenue publiquement le*

# A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES AVEC HEMOPERITOINE CHEZ UN NOUVEAU-NE ATTEINT DE DEFICIT IMMUNITAIRE

Président de Thèse : Monsieur François ALISON (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0013

UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1974 N°

# THÈSE

## POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Dominique-Fabienne de GALARD TERRAUBE-GENETELLI
*Née le 4 avril 1949 à Paris*

*Présentée et soutenue publiquement le*

# A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES AVEC HEMOPERITOINE CHEZ UN NOUVEAU-NE ATTEINT DE DEFICIT IMMUNITAIRE

Président de Thèse : Monsieur François ALISON (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents, mon Mari et mon Fils

avec toute mon affection

A Monsieur le Professeur ALISON

Professeur à la Faculté de Médecine

qui nous a fait l'honneur
de nous confier la rédaction
de cette thèse et d'en
assurer la présidence.

A Monsieur le Docteur PLOUSSARD

qui a bien voulu nous conseiller
dans l'élaboration de cette
thèse.

A nos Maîtres de Stage

Monsieur le Professeur ALISON

Monsieur le Professeur BARRIER

Monsieur le Professeur BELLIN

Monsieur le Docteur BOISSIERE

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

Monsieur le Professeur LAURENCE

Monsieur le Professeur RISTELHUEBER

Monsieur le Professeur SALET

# A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES AVEC HEMOPERITOINE CHEZ UN NOUVEAU-NE ATTEINT DE DEFICIT IMMUNITAIRE

-:-

# I. INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion de suivre à l'Hôpital Bretonneau l'évolution malheureuse d'une observation complexe, associant chez un nouveau né un hémopéritoine, une anémie hémolytique, un syndrome infectieux sévère. Le diagnostic de maladie généralisée des inclusions cytomégaliques avait été fortement suspecté par la clinique et la sérologie, avant d'être confirmé par l'examen anatomique. Mais celui-ci devait révéler, dans le laboratoire du Professeur Nezelof, l'existence d'une lymphocytophtisie, inconnue pendant l'évolution.

La maladie des inclusions cytomégaliques (M.I.C. ) ou cytomégalie est anciennement connue, puisque c'est en 1881 (6) que Rippert isola des cellules à inclusions dans les reins d'enfants décédés d'"infections". Goodpasture et Tulbot, rapportèrent en 1921, l'observation d'un enfant décédé à deux mois, et émirent l'hypothèse d'une maladie virale, hypothèse qui fut vérifiée par Jetterman en 1956 (2).

La maladie des inclusions cytomégaliques est due au développement d'un virus dans l'organisme. Celui-ci envahit le noyau, faisant perdre à la cellule hôte les moyens de se développer et de se multiplier.

La maladie des inclusions cytomégaliques se traduit sous deux formes très différentes : maladie généralisée (et souvent mortelle) chez le nouveau-né, infection inapparente chez le sujet plus âgé. Mais il y a des exceptions : certains nouveau-nés sont atteints de formes plus ou moins atténuées, tandis que des manifestations pathologiques sont possibles chez le grand enfant et chez l'adulte. C'est le cas des syndromes mononucléosiques avec réaction de Paul et Bunnel négatives (13), survenant chez des sujets soumis à une circulation extracorporelle ou ayant subi des transfusions répétées, surtout s'ils reçoivent une thérapeutique immunosuppressive.

Lors de la grossesse, l'affection est inapparente cliniquement (4). A la période néo-natale, le virus est responsable d'une pathologie plus particulière de type embryopathique, si l'infection est contractée dans le premier trimestre de la gestation et de type foetopathique lorsqu'elle est contractée pendant le deuxième ou troisième trimestre.

Il nous a paru intéressant de détailler cette observation assez exceptionnelle de maladie des inclusions cytomégaliques généralisée chez un nouveau né atteint de déficit immunitaire, en raison de la symptomatologie particulièrement riche, atypique par certains points (notamment par l'apparition précoce d'un hémopéritoine), et des enseignements que l'on peut essayer de tirer des hésitations du diagnostic et d'une tentative thérapeutique inopportune (splénectomie).

Le plan adopté est le suivant :

- présentation de l'observation,
- rappel des caractères de la maladie des inclusions cytomégaliques à la période néo-natale,
- rappel des caractéristiques des déficits de l'immunité cellulaire,
- discussion de l'observation et enseignements pratiques,
- conclusions.

## I. L'OBSERVATION

Didier S... naît le 22 avril 1973 au terme d'une grossesse normale par césarienne (césarienne itérative pour bassin globalement rétréci). A la naissance, la taille est 50 cm, le poids est 3 K,300, le périmètre crânien inconnu. L'Apgar est à la première minute à 7, à 10 à la cinquième minute.

Sa mère, 27 ans, secondepare, bien portante appartient au groupe sanguin O Rh - et a reçu, au décours d'une première grossesse hétérospécifique une injection de gamma globulines anti D Le père est bien portant, tous deux sont cousins germains. Le premier enfant est en bonne santé.

Au cinquième jour de vie, la constatation d'une pâleur avait fait pratiquer en clinique une numération globulaire mettant en évidence une anémie importante : (2.920.000 globules rouges, Hématocrite 26%). L'aggravation de cette anémie (2.350.000 globules rouges, Hématocrite 25%), motive l'hospitalisation à l'Hôpital Bretonneau au dixième jour de vie. A son arrivée, l'enfant est en état d'anémie aiguë, très pâle, polypnéique sans signe d'hémorragie extériorisée. A l'examen clinique, on découvre un souffle systolique, une hépatosplénomégalie. La numération sanguine est alarmante : moins d'un million de globules rouges avec un taux de I,5 gramme d'hémoglobine pour cent. L'apparition d'une bradycardie et l'altération de l'état général font transférer l'enfant dans l'unité de soins intensifs

de l'hôpital (Professeur H.Matthieu). Il est intubé et ventilé en oxygène pur ; on transfuse immédiatement 90 ml de sang O Rh -, après avoir prélevé 15 ml pour les examens.

Malgré une amélioration passagère, l'état reste catastrophique : l'enfant est agité, pâle, sans aucune réactivité, les yeux fixes, les pupilles en mydriase. L'abdomen est météorisé. Les premiers examens montrent une acidose majeure (pH : 6,38 ; p $CO_2$:9 ; Déficit en bases : 30 mEq) malgré l'apport de 30 mEq de tampon bicarbonate (60 Ml de soluté semi-molaire) . La glycémie est normale, la calcémie est à 116 mg après la transfusion massive. La numération globulaire confirme l'anémie (2.450.000 globules rouges) et met en évidence une thrombopénie importante (70.000 plaquettes). L'hémostase (tableau III) ne présente pas de troubles majeurs. Les prélèvements bactériologiques montrent la présence d'un staphylocoque pathogène dans l'hémoculture. La bilirubine est à 24 mg par litre. On élimine rapidement une incompatibilité Rhésus, car le test de Coombs est négatif. La radiographie du thorax est normale mais celle de l'abdomen montre un aspect radiologique évocateur d'épanchement intra péritonéal. La ponction qui ramène du sang pur affirme le diagnostic d'hémopéritoine, responsable d'une anémie aiguë gravissime par hémorragie interne.

Devant cet hémopéritoine associé à une hépato-splénomégalie, le diagnostic d'hématome sous-capsulaire du foie est envisagé bien que la présence d'une grosse rate, témoin d'une atteinte splénique associée, soit peu en faveur de ce diagnostic. L'intervention

(Dr Van Kote) découvre un hémopéritoine important, mais sans points précis de saignement. La rate, augmentée de volume, est violacée, comme le lobe gauche du foie. Les vaisseaux spléniques ne sont pas thrombosés. On évacue les caillots et l'hémopéritoine, on conserve la rate en raison des risques infectieux majeurs de la splénectomie, escomptant la réversibilité des lésions spléniques.

Après l'intervention, l'état clinique s'améliore. L'anémie est corrigée ainsi que l'acidose, mais les troubles de l'hémostase persistent sous forme de suintements hémorragiques de l'incision médiane, tandis que l'on assiste à la baisse progressive des plaquettes et du facteur V. L'anémie se reproduit. Une exsanguino-transfusion est réalisée le 3 Mai, dans un double but : hémostatique (crainte d'une coagulation intravasculaire disséminée ) et restaurateur. Un bilan hépatique est pratiqué, les résultats sont normaux en particulier la bilirubine (20 mg/l) , les transaminases (22 MU/mL) les tests de Mac Lagan (12 U) et de Burstein (30 U).

Les jours suivants (du 3 au 5 Mai) voient intervenir une normalisation de l'hémostase, à l'exception de la thrombopénie qui persiste (tableau III). Par contre, malgré l'absence de saignements, l'anémie se reproduit nécessitant une nouvelle transfusion (tableau I).

L'amélioration clinique se poursuit autant sur le plan neurologique que sur le plan respiratoire. L'enfant est alors transféré dans le service de chirurgie du Professeur Laurence.

Au terme de cette première période d'évolution, le diagnostic d'anémie aiguë, par hémopéritoine, associé à des lésions spléniques et hépatiques non déterminées, est porté. L'origine de cet hémopéritoine est discutée. De nombreux hémopéritoines du nouveau né restent cryptogénétiques et ne récidivent pas. Dans ce cas, on comprend mal la reproduction de l'anémie et de la thrombopénie. Peut-on penser à une destruction intra-splénique ?

La seconde hypothèse pour éclairer l'origine de l'hémopéritoine est une infection qui expliquerait aisément la persistance de l'anémie, de la thrombopénie et l'importance des lésions hépatospléniques. Cette infection est-elle bactérienne ou virale ? Au début de l'hospitalisation, un staphylocoque pathogène a été isolé à l'hémoculture mais les nombreux prélèvements ultérieurs (culots urinaires, hémocultures, prélèvements de gorge, coprocultures, ponction lombaire...) sont tous négatifs. Il s'agit vraisemblablement d'une souillure. L'origine virale ou parasitaire est plus probable, et on fait pratiquer chez la mère et l'enfant les sérologies de la rubéole, de la syphilis, de la toxoplasmose et de la maladie des inclusions cytomégaliques. Les résultats en seront connus avec retard.

La seconde période est marquée par la persistance de l'hépatosplénomégalie et la reproduction de l'anémie sans récidive hémorragique extériorisée (tableaux) associée à la persistance de la thrombopénie. Cliniquement, l'enfant, en bon état général, est apyrétique et l'examen neurologique est normal. L'anémie se

reproduit malgré les transfusions (tableau I). L'éosinophilie importante (25%), confirmée dans la moëlle osseuse, est dûe vraisemblablement aux très nombreuses transfusions, mais peut être secondaire à une réaction immunologique. Deux myélogrammes sont faits à deux semaines d'intervalle (18 mai et 1er juin). La première moelle est pauvre, avec des mégacaryocytes peu nombreux ; cependant le taux des réticulocytes sanguins (5%) est en faveur d'une bonne régénération. La seconde moelle est riche, avec de nombreux mégacaryocytes. La thrombopénie se répare progressivement et un ictère clinique apparaît, accompagné d'une augmentation de la bilirubine libre (17 mai). La rapidité de l'hémolyse, accentuant l'anémie, conduit à effectuer une seconde exsanguinotransfusion.

Sur le plan biologique, il n'existe pas d'atteinte hépatique : les transaminases sont normales, ainsi que le taux de cholestérol. La bilirubine présente dans le sérum est presque exclusivement constituée de bilirubine libre. Les tests inflammatoires sont normaux.

La discussion sur l'origine de cette anémie qui récidive rapidement portera tout d'abord sur le caractère régénératif. Si la première moelle était hypoplasique, la seconde offrait un caractère de régénération en faveur d'une hémolyse, vérifiée d'ailleurs par l'ascension du taux de la bilirubine libre (tableau IV) et l'association de lésions hépatospléniques.

La recherche de l'origine périphérique de l'anémie est

d'abord celle d'une tare corpusculaire. Le fait que les parents soient consanguins et l'existence d'une anémie chez la mère et chez le frère de l'enfant, pouvaient faire penser à l'expression d'une tare récessive autosomique. Mais l'électrophorèse de l'hémoglobine et les tests de résistance osmotique donnèrent chez les deux parents des résultats normaux, ainsi que la recherche d'anomalie des enzymes érythrocytaires (hexokinase, phospho fructokinase, glucose 6 phosphate déshydrogénase...), dont les taux étaient normaux.

D'emblée, certains arguments s'opposaient à ces hypothèses ; l'hémolyse reprenant immédiatement après les exsanguinotransfusions, l'hépatosplénomégalie et le mode de révélation par un hémopéritoine. Une anémie hémolytique d'ordre immunologique, à nouveau discutée, est éliminée sur la négativité des tests de Coombs - à la naissance et ultérieurement - et sur l'absence d'agglutinines anti- D recherchées à plusieurs reprises. L'absence d'auto-anticorps fait abandonner l'hypothèse d'une hémolyse auto-immune.

Cette hémolyse peut-elle relever uniquement d'une origine infectieuse, bactérienne, virale ou parasitaire ? Une infection bactérienne due au staphylocoque pathogène (mis en évidence à l'entrée) est difficilement admissible car tous les contrôles effectués depuis restent négatifs (hémocultures des 6, 8, 17 et 20 mai).

L'origine non bactérienne, en particulier virale, nous paraît la plus satisfaisante. Les radiographies du squelette sont normales, comme celles du crâne. Les premiers résultats sérologiques

concernant la toxoplasmose, la rubéole et la syphilis sont négatifs chez la mère et l'enfant, éliminant ainsi ces affections. Celui de la maladie des inclusions cytomégaliques n'est pas encore connu. Il faut noter qu'un pouvoir cytopathogène des urines a été mis en évidence sans qu'on ait pu préciser si cet effet était dû au virus cytomégalique.

L'association de l'anémie très rapidement reproductible, d'une thrombopénie et d'une leucopénie avec splénomégalie croissante fait envisager l'hypothèse d'un hypersplénisme.

L'enfant, ictérique, est alors dans un état général assez mauvais. La cicatrice médiane est désunie, l'hépatosplénomégalie est très importante. L'anémie récidivante nécessite des transfusions quotidiennes qui n'entraînent pas d'amélioration (tableau II). Devant ce tableau clinique grave, cette anémie permanente en dépit des transfusions et le caractère pathologique de la rate constaté à la première intervention, la splénectomie est envisagée, malgré ses nombreux risques chez un enfant en bas âge, infecté, et en l'absence de tout diagnostic étiologique précis.

En raison du rôle nocif qu'on suppose à cette grosse rate, la splénectomie est finalement effectuée le 9 juin (Dr Van Kote) La rate est volumineuse (10 cms sur son grand axe), les vaisseaux spléniques sont dilatés. Le lobe gauche du foie est très hypertrophié, sa face antérieure inhomogène avec des zones de coloration violacée. Un petit fragment de foie est prélevé au cours de l'in-

tervention.

Histologie de la rate (Dr Capitaine)

Splénomégalie fibrocongestive comportant une érythroblastose cordonale avec des foyers de métaplasie myéloïde et quelques cellules plasmodiales. L'hémosidérose rencontrée est massive, diffuse et témoigne d'une hémolyse très importante.

Histologie hépatique (Dr Capitaine)

Hémosidérose hépatique massive et diffuse, associée à une hyperplasie kupfférienne et à des foyers hémato poétiques. Les cellules plasmodiales rencontrées ont la même morphologie que celles observées au niveau de la rate, et correspondent peut être à une infection virale, bien qu'aucune inclusion cytoplasmique ou nucléaire n'ait été observée.

Les suites opératoires sont simples avec une hémostase normale, une bonne coloration de l'enfant.

Après la splenectomie, une amélioration hématologique est observée. Le rythme de l'hémolyse et des transfusions diminue. Cependant l'arrière pensée d'un processus bactérien persiste toujours en raison de la répétition de clochers fébriles , mais une seule hémoculture (le 14 juin) isole un staphylocoque biologiquement pathogène. Un processus infectieux existe par ailleurs. En effet, la paroi suppure abondamment. Biologiquement, une hyperleucocytose avec myélémie (tableau II) remplace la leucopénie antérieure.

Une fistule digestive se constitue, et met en contact le tube digestif (vraisemblablement l'estomac) avec la suppuration pariétale. Un protéus mirabilis est isolé à plusieurs reprises dans l'écoulement.

Sur le plan général, un train fébrile irrégulier persiste. L'enfant est hypotonique. L'abdomen est météorisé mais il n'y a pas d'ascite ; ceci est vérifié par ponction péritonéale. Le bord inférieur du foie descend à l'ombilic. Le périmètre crânien reste stable à 38 cms, depuis l'âge de trois semaines. Une myélémie a remplacé la leucopénie pré-opératoire (tableau II). Le 12 Juin 1973, le culot urinaire est normal et la coproculture est négative. Une seule hémoculture sur cinq a été positive, isolant un staphylocoque pathogène.

Quelques heures après l'intervention, l'enfant devient ictérique, ses selles sont colorées, ses urines très foncées. L'examen sanguin met en évidence une augmentation très importante de la bilirubine conjuguée. Cet ictère diminue très progressivement, réaugmentera après les transfusions, puis disparaîtra. Il s'accompagne d'une augmentation de l'hépatomégalie, sans signes rétentionnels, ni signes d'insuffisance hépato-cellulaires, sans signes inflammatoires. Le diagnostic d'obstruction biliaire et celui d'hépatite transfusionnelle sont écartés : les selles sont normales, il n'y a pas de rétention cholestérololipidique, le délai d'apparition est trop court. On élimine un abcès hépatique ainsi qu'une cholécystite aigüe. L'hypothèse d'un ictère métabolique soulevée systé-

matiquement ne paraît pas vraisemblable. L'origine vasculaire de l'ictère évoquée du fait de la prédominance des lésions au niveau du lobe gauche, de l'existence de troubles de l'hémostase initiaux et de la constatation persistante d'une hypercoagulabilité, n'est pas retenue en raison du caractère localisé des lésions hépatiques qu'on pense être incapables d'être à l'origine d'un ictère aussi important.

La régression rapide de l'ictère et sa variabilité avec les transfusions fait retenir le diagnostic d'hyperhémolyse post - transfusionnel.

L'état clinique de Didier reste inchangé, la splénectomie a ralenti le rythme de l'hémolyse, mais ne la supprime pas et les transfusions doivent être répétées pour maintenir un taux d'hémoglobine compatible avec la vie (entre 5 et 7 gr pour mille). Divers examens complémentaires sont réalisés : la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires est normale. Un bilan hépatique n'apporte aucun élément nouveau (tableau IV). La sérologie de la maladie des inclusions est positive au 1/320ème chez la mère et l'enfant, taux témoignant d'une infection récente.

Devant cette hémolyse récidivante, et malgré la négativité des tests de Coombs faits depuis la naissance, la possibilité d'une anémie hémolytique avec auto-anticorps reste envisagée. Cette explication d'ordre immunologique n'éclaire pas sur la maladie initiale (hépatosplénomégalie et hémopéritoine). La recherche des

agglutinines irrégulières est négative, mais elle pourrait s'expliquer par la fixation rapide des anticorps sur les hématies transfusées régulièrement.

Mais une aggravation clinique, hématologique et infectieuse se manifeste alors. On commence un traitement par le Synacthène * (0,25 mg par 24 h), malgré les risques que fait courir une telle thérapeutique à un enfant splénectomisé et infecté. On escomptait une action bénéfique éventuelle de ce traitement sur l'infection virale suspectée, et, principalement, une action antihémolytique.

Après une légère amélioration, l'état clinique se détériore rapidement avec poursuite de l'hémolyse, aggravation de la suppuration locale et de la fistulisation digestive, augmentation de l'hépatomégalie, qui occupe alors plus de la moitié de l'abdomen. Le 20 juillet apparaît brusquement un tableau de détresse respiratoire : l'enfant est polypnéique, tachycardique (200 par minutes) il est rapidement intubé puis transféré dans l'unité de soins intensifs des Enfants Malades (Professeur Agrégé Cloup) où il décède le 23 juillet dans un tableau d'hémorragie pulmonaire.

L'examen histologique (Docteur N. Diebold) permet de faire les constatations suivantes :

"La maladie des inclusions cytomégaliques est confirmée et apparaît généralisée

- dans la parotide et la thyroïde, dans les cellules des acini et des canaux excréteurs, ainsi que dans les tubes excréteurs

rénaux, il existe de nombreuses inclusions cytonucléaires avec cytomégalie.

- dans les deux parenchymes pulmonaires, les lésions sont considérables et diffuses, de type d'alvéolite macrophagique et fibrineuse avec une congestion intense ; on note la présence de nombreuses inclusions dans les cellules du revêtement alvéolaire avec également la présence de symplasmes et d'amas de germes très nombreux au contact desquels ne se reconnaît aucune réaction inflammatoire.

- le foie est le siège de lésions d'hépatite avec des territoires de nécrose hépatocytaire et un afflux de cellules inflammatoires intraparenchymateux. Dans les espaces porte, il existe de nombreux polynucléaires, notamment éosinophiles, des histiocytes et des cellules d'interprétation difficile, sans plasmocytes ni lymphocytes reconnaissables.

On n'a pas retrouvé d'inclusions cytomégaliques dans les canalicules biliaires. Il faut noter la présence d'une importante hémosidérose.

- plusieurs prélèvements encéphaliques ont été examinés mais n'ont pas montré la présence d'inclusions cytomégaliques, bien qu'un foyer encéphalique inflammatoire ait été reconnu.

D'autre part, une hypoplasie thymique avec déplétion lymphoïde profonde est mise en évidence. Le thymus est très atrophique, ayant conservé sa structure lobulaire, mais réduite à sa trame réticulo-endothéliale sur laquelle ne persistent que de très rares éléments lymphoïdes.

Aucun corpuscule de Hassal n'est mis en évidence sur les colorations usuelles. La coloration de P.A.S. et du Bleu Alcian fait apparaître quelques vestiges hassaliens.

D'assez nombreuses formations ganglionnaires sont observées dans le médiastin, le mésentère, et la région rétropancréatique. Ces formations sont également réduites pratiquement à leur trame réticulo-endothéliale, qui permet de bien reconnaître leur structure, qui est bien conservée. La population cellulaire comporte surtout de nombreux histiocytes, de rares lymphocytes groupés en petits ilôts et d'exceptionnels plasmocytes. Aucune formation folliculaire n'est en fait constituée, à fortiori il n'existe aucun centre clair.

D'assez nombreux histiocytes sont reconnus ainsi que des éléments cellulaires de morphologie ambigüe.

Il n'a pas été reconnu d'éléments en faveur d'une réaction de greffon contre l'hôte, secondaire aux nombreuses transfusions.

Les autres viscères ne montrent pas d'altérations notables (surrénales, pancréas, myocarde)".

En conclusion, il s'agit d'un nourrisson de trois mois, issu de germains, décédé au terme de l'évolution d'une maladie des inclusions cytomégaliques généralisée. Après un hémopéritoine responsable d'un tableau d'anémie aiguë gravissime, l'évolution a été dominée par l'association d'une anémie hémolytique récidivante, avec thrombopénie et importante hépatosplénomégalie. L'examen

anatomique confirme la maladie des inclusions cytomégaliques et apporte la notion d'un déficit immunitaire : hypoplasie thymique avec lymphocytophtysie, notion restée méconnue jusqu'à cet examen.

## II. LA MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES.

L'atteinte de la population est fréquente et le plus souvent latente, puisque l'on peut avancer que plus de 80% des personnes âgées de plus de 35 ans ont été infestées par ce virus (17). De la même façon, de nombreux enfants font une primo-infection latente, et ils excrètent dans leurs urines des cellules à inclusions.

Le virus cytomégalique, de la même famille que l'herpès, est un virus à ADN qui comporte une capsule hélicoïdale. Comme l'herpès, il peut persister dans l'organisme de façon latente après la primo infection, contaminant ainsi les sujets neufs. Ce virus est fragile et s'inactive rapidement à l'air (15).

Les inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques qu'il détermine ont été étudiées par Crowdry (4). Elles sont gigantesques, occupant la majeure partie ou la totalité du noyau, en refoulant les organites nucléaires contre la membrane. Elles offrent, au microscope optique, l'aspect d'un oeil d'oiseau. L'atteinte primaire détermine chez la femme enceinte (7) une infection in utero qui passe inaperçue jusqu'à l'accouchement. Si la mère a déjà été contaminée, l'infection est jugulée d'elle-même par la présence d'anticorps spécifiques.

Chez le nouveau-né l'infection embryopathique peut également rester latente et se borner à l'excrétion urinaire du virus sans

autre complication (2). Parfois, le tableau se résume à un retard mental avec des convulsions. La recherche du virus est positive et la présence de microcalcifications périventriculaires met en évidence la localisation cérébrale du virus. Malheureusement, la maladie des inclusions cytomégaliques réalise le plus souvent chez le nouveau-né, une forme généralisée avec diverses atteintes (17, 18).

Il s'agit le plus souvent d'une parturiente jeune (15) qui accouche prématurément d'un enfant de petit poids. Très rapidement (2 ou 3 jours) s'installe chez le nouveau-né un syndrome sévère (7), associant une hépato-splénomégalie, un ictère, une atteinte hématologique (13) (pétéchies, hémorragies extériorisées). Des troubles respiratoires et des difficultés d'alimentation ne sont pas rares.

On n'observe ni ascite ni adénopathies.

Il est fréquent de voir s'y associer des lésions oculaires (microphtalmie et/ou conjonctivite). La microcéphalie est notée dans de très nombreux cas (6). Une pneumopathie d'accompagnement est très fréquente (plus d'une fois sur deux). C'est une pneumopathie atypique. Biologiquement, on note une hyperbilirubinémie (22), une thrombopénie (4), une augmentation des transaminases sériques. La recherche des anticorps spécifiques (Ig M) et typés est possible malgré des difficultés techniques.

Le diagnostic virologique repose sur le séro diagnostic, de réalisation facile, mais infidèle, sur la recherche des cellules à inclusions, et sur l'isolement du virus dans les urines. Il se fait

surtout sur l'isolement du virus, car les anticorps sont lents à se former. L'isolement est obtenu à partir de l'urine ou sur des prélèvements post mortem, en les inoculant sur des fibroblastes d'embryon humain. Les lésions apparaissent vers le IOème jour, parfois plus tard. La fixation du complément ne permet pas de donner une date précise pour le début de l'infection car les anticorps peuvent persister longtemps. La réaction d'hémagglutination conditionnée est le moyen le plus récent, lequel des travaux sont actuellement en cours (12).

L'évolution se fait vers la dégradation des fonctions hépatiques, avec importance croissante de l'ictère et de l'hépatosplénomégalie. L'hémolyse (1) s'accompagne de pétéchies et de thrombopénie . Les localisations cérébrales aboutissent à des microcalcifications périventriculaires bien visibles sur la radiographie du crâne. Malgré de nombreuses thérapeutiques, en particulier les corticoïdes (25), l'évolution est fatale en quelques semaines. L'interféron et les inhibiteurs de virus à ADN (iodiuridine et floxuridine), produits dangereux, ont été utilisés dans les formes graves, mais sans résultats probants.

L'autopsie des malades permet de mettre en évidence dans de nombreux viscères les cellules à inclusions en rapport avec la présence du virus. Les travaux de Wong (26) ont permis de montrer que la répartition virale était différente chez l'enfant et chez l'adulte. Chez le nouveau né, le virus est surtout présent dans les glandes salivaires, les reins, le foie et les poumons ; chez l'adulte, prin-

cipalement dans les surrénales et le pancréas.

L'inclusion cytomégalique volumineuse siège dans le noyau et le cytoplasme et refoule les divers constituants à la périphérie. Elle est disséminée dans les différents parenchymes.

La maladie des inclusions cytomégaliques est une virose de mauvais pronostic chez le nouveau-né, pronostic dû non seulement à l'atteinte plurifocale mais également à l'immaturité du nouveau-né.

## III. LE DEFICIT IMMUNITAIRE

Lorsque le terrain est celui d'un déficit immunitaire, une maladie très grave est réalisée devant laquelle les tentatives thérapeutiques sont vaines. Le déficit immunitaire sous la dépendance des lymphocytes peut être de deux types selon qu'il touche l'immunité cellulaire ou humorale (9).

On sait que les organes lymphoïdes sont de deux sortes : centraux tels le thymus, la moëlle, et périphériques : la rate, les ganglions, les plaques de Peyer. La bourse de Fabricius, organe lymphoïde très important chez les oiseaux, n'a pas encore été localisée avec précision chez l'homme. Les lymphocytes thymodépendants ne s'individualisent qu'au contact du thymus. Leur durée de vie étant très longue, ils ont une mémoire cellulaire et sont les agents de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B, ou burso dépendants, sont à l'origine de l'immunité humorale et des immunoglobulines sériques. Nous envisagerons ici le déficit cellulaire qui a été retrouvé chez notre malade.

La réponse immunitaire de type cellulaire nécessite l'intégrité thymique pendant la vie embryonnaire et à la naissance. Le thymus dont toutes les actions ne sont pas encore connues, joue un rôle indispensable, associé aux petits lymphocytes, dans la défense immunitaire. Sa disparition dans la période néo-natale (IO) entraî-

ne chez les animaux d'expérience l'incapacité de rejetter les homogreffes et de se défendre contre les virus et les germes vivants. Simultanément, on trouve une lymphopénie dans le sang circulant, une mise au repos des ganglions lymphatiques, centre de formation des lymphocytes, sous la dépendance du thymus.

Normalement, le petit lymphocyte en face d'une agression cellulaire se multiplie dans la zone paracorticale des ganglions et devient immunologiquement compétent pour reconnaître l'antigène et le rejeter. L'exploration de ce type de déficit immunitaire repose sur la constatation de l'absence de réponse de l'immunité cellulaire. L'immuno-électrophorèse est souvent subnormale, la recherche de l'hypersensibilité retardée peu démonstrative et la lymphopénie tardive. Des explorations plus précises sont nécessaires comme le test de transformation lymphoblastique, ainsi que l'inhibition de migration des macrophages.

Ce type de déficit est transmis héréditairement selon le mode autosomique récessif. Le plus souvent la révélation se situe autour de trois à quatre mois mais elle peut être contemporaine de la naissance avec un tableau d'infections virales souvent surinfectées. Au bout de quelques mois d'évolution, on note un retard de croissance, des troubles digestifs, une lymphopénie et des infections, fréquemment à Pneumocystis carinii, de sombre pronostic. L'évolution est toujours fatale. L'étude biologique de ces malades est assez difficile car certains examens laissent des doutes (5),

en particulier le taux des immunoglobulines est variable selon les cas.

La sensibilité retardée n'a pas donné de résultat très fiable (19). Les homogreffes ne peuvent être rejetées et le test de transformation lymphoblastique est souvent négatif. La lymphopénie (19) signe important, n'existe que tardivement ou est masquée par une hyperleucocytose. Le taux et la morphologie des plasmocytes sont variables. La réponse au test de la phytohémagglutinine est négative (5). Certaines expériences récentes (23) montrent que ces enfants laissent se produire une réaction du type greffon contre l'hôte, après de nombreuses transfusions. Cette réaction s'accompagne d'éosinophilie sanguine importante et d'une élévation des transaminases. Anatomiquement, la réaction du greffon contre l'hôte laisse des vestiges sous forme de dépôts stellaires.

Anatomiquement, on découvre une hypoplasie thymique pratiquement totale. Les corpuscules de Hassal sont inexistants, comme le centre germinatif des ganglions lymphatiques. Cette atteinte qui frappe électivement le tissu thymodépendant, responsable de l'immunité cellulaire, se compare exactement aux résultats des expériences de laboratoire pratiquées sur les oiseaux.

## IV. DISCUSSION

L'observation que nous présentons nous paraît appeler des commentaires sur plusieurs points que nous étudierons successivement.

Nous n'avons pas, dans la littérature, retrouvé l'hémopéritoine comme mode de révélation connu de la maladie des inclusions cytomégaliques. Le plus souvent, les hémopéritoines néo-nataux sont considérés comme primitifs ou associés à des lésions hépatospléniques. Deux attitudes s'opposent alors dans la conduite thérapeutique : l'une d'abstention, l'autre interventionniste, pour rechercher et agir sur d'éventuelles lésions viscérales. Les causes locales (11) les plus fréquentes sont la rupture du foie, l'éclatement de la rate et les hémorragies surrénaliennes, le plus souvent à la suite de traumatismes obstétricaux. Le diagnostic d'hémopéritoine est difficile à établir avant que le tableau clinique ne soit complet ; la première phase comporte des signes de collapsus et d'hémorragie interne, puis les manifestations abdominales apparaissent progressivement.

Ce mode de révélation brutal et inhabituel de la maladie des inclusions cytomégaliques (si tant est qu'il puisse lui être attribué, et qu'il ne s'agisse pas d'une simple coïncidence) a fait place ensuite à un tableau plus classique.

La persistance de l'anémie hémolytique associée à la thrombopénie et à l'hépatosplénomégalie est assez fréquente (1). L'origine de cette hémolyse reste discutable : est-elle due à l'infection virale comme cela a été fréquemment décrit lors de la septicémie à cytomégalovirus ? ou s'agit-il d'une anémie hémolytique acquise, induite ou entretenue par les très nombreuses transfusions rendues nécessaires par l'anémie initiale ? Dans cette deuxième hypothèse, l'existence d'un déficit immunitaire a pu favoriser le développement d'une pathologie auto-immune.

Le diagnostic de la maladie des inclusions cytomégaliques dans notre observation a été fortement suspecté sur plusieurs constatations, notamment sur l'existence d'une microcéphalie et sur le tableau clinique de la seconde phase de l'observation ( hépatosplénomégalie et thrombopénie). C'est l'association d'une sérologie positive (résultat reçu seulement un mois avant le décès), d'un pouvoir cytopathogène des urines, et surtout de l'étude histologique qui a confirmé le diagnostic. En effet, du vivant de l'enfant, nous n'avons pas pu isoler le virus et les recherches immunologiques (3) n'ont pas été possibles du fait des nombreuses exsanguinotransfusions.

Nous pouvons donc envisager, à titre d'hypothèse, comme mode de révélation possible de la maladie des inclusions cytomégaliques, l'hémopéritoine néo-natal.

L'association de la maladie des inclusions cytomégaliques

à un déficit immunitaire a été signalée à diverses reprises (14). Le virus cytomégalique entraîne, semble-t-il, souvent des anomalies de l'immunité se manifestant (16) par la présence de facteur rhumatoïde, d'agglutinines froides et d'anticorps anti-nucléaires. L'association avec une alymphocytose et une hypoplasie thymique a été décrite en 1968 (14).

Dans notre observation, le diagnostic de lymphocytophtisie n'a pu être porté que grâce à l'examen anatomopathologique. L'importance de l'hémolyse et son renouvellement ne signifie pas toujours pathologie auto-immune, ni nécessairement déficit immunitaire. La maladie des inclusions cytomégaliques pouvait, à elle seule, être responsable d'un tableau d'anémie gravissime. La sévérité de la maladie des inclusions cytomégaliques ne prouve pas, ipso facto, l'association au déficit immunitaire (8) (24). Biologiquement, durant toute la durée de l'observation, le taux des lymphocytes s'est maintenu dans les limites de la normale (tableau V). Mais on sait que la lymphopénie est d'apparition tardive, au delà du troisième mois d'évolution (20).

L'hypothèse que ces lymphocytes aient été greffés par les diverses transfusions ne semble pas admissible ici. Une réaction du greffon contre l'hôte, qui peut être envisagée devant l'association d'éosinophilie sanguine, de l'augmentation des transaminases sériques (mais une nécrose hépatique existait) et de l'ictère, ne se trouve pas confirmée histologiquement.

Nous ne pouvons apporter en faveur de ce diagnostic aucun examen biologique. Nous n'avons pas fait faire de test de transformation lymphoblastique (21) ; il eût été compromis d'ailleurs par les nombreuses transfusions. Pour la même raison, il n'a pas été demandé d'immunoélectrophorèse des protéines. Les tests spécifiques de la phytohémagglutinine et du D.N.C.B. n'ont pas été réalisés. Les radiographies pulmonaires étaient normales, mais le diagnostic d'hypoplasie thymique est difficile sur la vue d'une radiographie. Seule l'anatomopathologie (Dr Diebold et Pr Nezelof) est affirmative et permet d'accepter ce diagnostic. La constatation de l'hypoplasie thymique (macroscopiquement et microscopiquement : absence de corpuscules de Hassal) est sans équivoque. La corticothérapie, bien que brève dans le cas de cette observation, pourrait induire une certaine déplétion lymphoïde, mais de toute façon beaucoup moins importante que celle constatée lors de l'examen microscopique.

Ces faits confirment qu'il convient, devant un tableau clinique anormal, soit par la durée d'une infection, soit par la répétition d'infections diverses, soit par l'existence d'une hémolyse non expliquée par ailleurs, de rechercher un déficit immunitaire. Celui-ci n'est pas toujours complet mais peut parfois éclairer d'un jour nouveau une évolution inhabituelle.

L'interprétation du cas particulier que nous rapportons n'en est pas moins difficile. Cliniquement il s'agit d'un nouveau né atteint d'anémie aiguë et chez qui on constate un hémopéritoine sans lésions locales décelables. Ensuite évolue une anémie hémolytique,

avec hépatosplénomégalie progressive qui a conduit à une splénectomie. A la suite de celle-ci apparaît une suppuration pariétale avec fistulisation digestive. La mort survient à l'âge de trois mois dans un tableau d'infection sévère avec détresse respiratoire. L'autopsie confirme l'existence d'une maladie des inclusions cytomégaliques fortement soupçonnée en cours d'évolution, et révèle une lymphocytophtisie, qui n'avait pas été évoquée auparavant.

Mais la maladie des inclusions cytomégaliques existait-elle à la naissance ? Est-elle responsable de l'hémopéritoine ? Ou bien le nouveau-né a -t-il été victime d'un hémopéritoine accidentel, puis d'une maladie des inclusions cytomégaliques d'origine transfusionnelle et facilitée par son déficit immunitaire congénital ? En raison de la précocité des signes d'hémolyse, classique dans la maladie des inclusions cytomégaliques, nous sommes tentés de penser que cette virose existait déjà à la naissance (d'autant que la sérologie maternelle est positive au 1/320°). Sans le déficit immunitaire, cette maladie des inclusions cytomégaliques aurait peut-être évolué favorablement, car elle n'a pas eu le début solennel des habitudelles foetopathies de ce type. Nous pouvons seulement nous poser ces questions.

De toute manière, et même s'il n'y avait pas eu de splénectomie - pour le moins inutile - l'évolution aurait été fatale.

En revanche, la découverte du déficit immunitaire, outre son intérêt dogmatique, a son importance en ce qui concerne les

parents. Il s'agit en effet d'une affection héréditaire à transmission récessive autosomique. Une autre grossesse comporterait 25% de risque de naissance d'un enfant atteint de déficit immunitaire et il conviendrait alors de faire naître l'enfant dans des conditions axéniques, en vue d'un éventuel traitement par greffe de moëlle osseuse, le tout relevant d'une équipe très spécialisée en raison des grandes difficultés de réalisation de ce programme. En revanche, le risque d'une nouvelle transmission du cytomégalovirus semble très faible. Car, malgré sa longue persistance dans l'organisme humain, il n'y a pas eu, à notre connaissance, de cas successifs de maladie des inclusions cytomégaliques dans la même fratrie.

-:-

## V. CONCLUSIONS

I. La maladie des inclusions cytomégaliques évolue le plus souvent chez le nouveau-né sous la forme d'une atteinte pluriviscérale d'évolution rapidement fatale, où prédomine un ictère intense avec thrombopénie.

2. Il en existe des formes très différentes : par exemple une forme embryopathique, avec microcéphalie et calcifications intracrâniennes ; des formes atténuées d'évolution plus prolongée.

3. Nous avons observé un cas où l'évolution mortelle a été retardée. Le décès est survenu à l'âge de trois mois, au terme d'une histoire qui avait commencé par une anémie aiguë avec hémopéritoine opéré, et qui s'est poursuivie par une anémie hémolytique rebelle.

4. Le diagnostic de maladie généralisée des inclusions cytomégaliques avec sérologie positive, soupçonné pendant la vie, a été affirmé par l'examen post mortem. Il existait également une lymphocytophtisie non soupçonnée cliniquement, mais reconnue par l'examen histologique du thymus et des ganglions lymphatiques. Cette association explique certaines anomalies de l'évolution, en particulier la gravité d'une infection inter-

currente, à partir de la cicatrice de laparotomie.

5. Cette observation est un exemple de la nécessité de penser à la possibilité à un déficit immunitaire, en présence d'infections dont l'évolution est atypique, en particulier si elles sont récidivantes et prolongées.

6. Le conseil génétique demandé par les parents devait les informer d'un risque de 25% à chaque nouvelle grossesse en ce qui concerne le déficit immunitaire, alors que le risque de répétition de la maladie des inclusions cytomégaliques peut être considéré comme négligeable.

7. En cas de nouvelle grossesse, celle-ci pourrait être suivie par une équipe spécialisée en vue d'un accouchement axénique et, s'il y a lieu, d'une tentative de greffe de moelle osseuse.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : F. ALISON

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :

Le Chancelier de l'Université :

Signé : R. MALLET

TABLEAU I (N. F. S.)

| | | | G Rouge ($\bar{M}$) | Hbg% | Ht | G.Blancs | Plaquettes | Thérapeutique |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1ère période | 28/4 | J6 | 2,92 | | 26% | 9.400 | | |
| | I/5 | J9 | 2,25 | | 25% | 17.000 | | |
| | 2/5 | J10 | < 1 | 1,5 | 7% | 18.000 | 70.000<br>15.000 | Transfusion 90 ml $0^-$<br>intervent. 90 ml $0^-$ |
| | 3/5 | J11 | 2,37<br>4,05 | 1<br>12,8 | 40% | 17.000<br>17.000 | 60.000<br>35.000 | Exsanguino transfus.<br>$0^-$ |
| | 4/5 | J12 | 4,25 | 12,8 | 38% | 9.200 | 45.000 | Transfusion 100 ml $0^-$ |
| | | 5/5 | 2,9 | 8 | | 7.000 | 45.000 | transfusion 100 ml $0^-$ |
| | | 6/5 | 4,08 | 11,1 | 37% | 7.700 (15%) | 30.000 | |
| 2ème période | Chirurgie | 7/5 | 3,29 | 9,8 | 29% | 9.700 (7%) | 15.000 | |
| | | 11/5 | 2,75 | (8,1) | 31% | 12.400 (25%) | 15.000 (12,5) | Transfusion |
| | | 13/5 | 4,43 | 11,5 | | 17.900 | 120.000 | |
| | | 14/5 | 3,43<br>Rt 20.580 | 10,2 | 35% | 16.000 (23%) | 120.000 | |
| | | 15/5 | 2,44 | (8,1) | 25% | 20.600 | 135.000 | Transfusion 50 ml $0^-$ |
| | | 18/5 | 3,52 | 11,9 | 33% | 12.400 | 85.000 | Moelle pauvre % Eo. Megacaryocytes peu nombreux. |
| | | 21/5 | 3,03 | 11,1 | 28% | 18.800 | 110.000 | |
| | | 23/5 | 2,19 | (6,8) | 21% | 10.800 | 180.000 | transfusion 50 ml $0^-$ |
| | | 24/5 | 2,30 | 8,9 | 28% | 10.800 | 140.000 | |
| | | 27/5 | 2,41<br>Rt 120.500 | 7,2 | 22% | 9.500 | | |
| | | 29/5 | 2,14 | (5,5) | 19% | 9.800 | 135.000 | transfusion 100 ml $0^-$ |

TABLEAU II (suite)

| | | G.R. ($\bar{M}$) | Hbg % | Ht | G. Blancs | Plaquettes | Thérapeutique |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30/5 | 4,03 | 11 | 32% | 13.300 | 170.000 | |
| 2ème période | 1/6 | 2,05<br>Rt 61.500 | (5,9)<br>(4,80) | 18 %<br>(13 %) | 14.200 | 180.000 | Exsanguino Transfus 400 ml $O^+$<br>moelle riche 26% Eo<br>Megacaryocytes |
| | 2/6 | 4,13 | 12,8 | 42 | 8.700 | 65.000 | |
| | 3/6 | 3,14 | 8,5 | 32 | 7.100 | 65.000 | |
| | 4/6 | 2,66<br>Rt 53.200 | 8,1 | 26 | 6.200 | 75.000 | |
| | 5/6 | 2,05 | 7,2 | 20 | 9.600 | | transfusion 40ml $O^+$ |
| | 6/6 | 1,97 | 5,5 | 18 | 6.700 | 65.000 | transfusion 70ml $O^+$ |
| | 7/6 | 2,06 | 6,7 | 20 | 7.200 | | transfus. 70 ml $O^+$ |
| | 9/6 | | | 27 | | | 8/6 transf.70ml $O^+$<br>Splénectomie 150ml $O^+$ |
| 3ème période | II/6 | 3,09 | 9,3 | 29 | 9.100 | 35.000 | |
| | 12/6 | 2,75<br>Rt 41.250 | 8,5 | 28 | 11.600 | 60.000 | |
| | 13/6 | 2,43 | 7,1 | 23 | 15.200 | | transf.50 ml $O^+$ |
| | 14/6 | 2,35<br>Rt 23.500 | 9 | 27 | 13.400 | 45.000 | |
| | 15/6 | 2 | 6,7 | 22 | 19.300 | | Transfusion 50 ml $O^+$ |
| | 16/6 | 3,13 | 10,2 | 31 | 27.500 | 56.000 | |
| | 17/6 | 2,2 | 7,1 | | | | Transfusion 70 ml $O^+$ |
| | 18/6 | [5,81]<br>Rt 58.100 | (16,7) | (49) | 24.300 | (< 10.000) | |
| | 19/6 | 3,49 | 10,6 | 34 | 14.200 | < 10.000 | |
| | 20/6 | 2,08 | 6,7 | 21 | 12.300 | < 10.000 | transfusion 70ml $O^+$ |
| | 21/6 | 2,12 | 7,1 | 21 | 8.600 | < 10.000 | Transfusion 70ml $O^+$ |
| | 22/6 | 2,59 | 7,8 | 25 | 10.500<br>(23%) | < 10.000 | Transfusion 50 ml $O^+$ |
| | 23/6 | 2,7 | 7,1 | 23 | 21.100 | | transfusion 70ml $O^+$ |

TABLEAU III (coagulation)

| Dates | 3/5 | 3/5 | 4/5 | 4/5 | 5/5 | 6/6 | II/6 | I9/6 | 21/6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Plaquettes | 150.000 | 35.000 | II.000 | 45.000 | 36.000 | | 35.000 | < 10.000 | <10.000 |
| Rétraction caillot | St-Antoine | | | +++ | +++ | +++ | | nulle | + |
| T.cephaline Kaolin | | | I00"/6' | | | 69"/64" | 67"/60" | 43"/62" | 56"/59" |
| T. quick | 54 | 53 | 71 | 89 | 96 | 86 | 56 | 80 | 80 |
| II | 57 | 57 | 45 | 69 | 93 | 100 | 50 | 84 | 85 |
| VII + X | 65 | 69 | 36 | 82 | 92 | 100 | 50 | 63 | 78 |
| V | 50 | 47 | 37 | 61 | 65 | 85 | 60 | 100 | 73 |
| T.Thrombine | 40"/20 | | | | | 28"/I7"8 | 26"/20" | 29"/I8" | 24"8 /17"5 |
| Fibrine | 3 | 3 | 2,6 | 2,7 | 3,96 | 4,70 | 4,20 | 4,I0 | 4,80 |
| XIII | | | | nl | | nl | | nl | nl |
| Antic circ. | | | | 24"6 | | 20"8 | | 22"5 | |
| PDF µg/ml | | 4/1 | | 16/26 | 16/1 | 16/4 | | 32/<4 | |
| Reptilase | | 26"8 /21"6 | | 30"/20" | | | | | |
| TLE | | | > 2h | | | | | | |
| Activateur | | | > 2h | | | | | | |

TABLEAU IV - BILAN HEPATIQUE

| | 23/5 | I/6 | 6/6 | II/6 | I2/6 | I5/6 | I9/6 | 21/6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bilirubine totale | 40 | 32 | | 96 | 84 | 46 | 134 | 124 |
| Ind. | 28 | | | 18 | | | | 72 |
| Transaminases SGPT | | 22 | | 13 | | | | 25 |
| SGOT | | 22 | | 13 | | | | 75 |
| Facteur V | | | 85% | 50% | | | 84% | 73% |
| Facteur II | | | 100% | 60% | | | 100% | 85% |
| Fibrine | | | 4,7 | 4,20 | | | 4,10 | 4,80 |
| Protides | 56 | 54 | | 51 | | | | 47 |
| Phosph. alcal. | | | | | | | | 218 mu/ml |
| Cholestérol | | | | 1,30 | | | | |
| Mac Lagan | | 12 UV | | 13 UV | | | | |

TABLEAU V ( LYMPHOCYTES)

| Dates | LYMPHOCYTES (nombre absolu) |
|---|---|
| 14/5 | 5.120 soit 32% |
| 16/5 | 5.910 29% |
| I8/5 | 2.600 21% |
| 21/5 | 7.330 39% |
| 23/5 | 3.780 35% |
| 27.5 | 3.320 37% |
| 28/5 | 3.030 31% |
| I°/6 | 5.960 42% |
| 4/6 | I.730 28% |
| | SPLENECTOMIE |
| II/6 | 2.550 28% |
| 12/6 | 5.560 48% |
| I8/6 | 9.230 38% |
| 22/6 | 6.300 60% |
| 28/6 | 9.550 SYNACTHENE * |
| 2/7 | 5.920 42% |
| 9/7 | 3.220 31% |
| 12/7 | 7.380 52% |

## BIBLIOGRAPHIE

I. BACH J.F.

La maladie des inclusions cytomégaliques du nouveau-né

Progrès Méd. I969, 97, 289-294.

2. BIRHAUM G.

Cytomegalovirus infections in new born infants.

Pediatrics 1969, 75, 789-795.

3. BOUE A., PERRAUDIN N.

Dépistage des anticorps anticytomégalovirus au cours de l'examen prénatal.

Nouv. Presse Med. I973, 2, 1151

4. COWDRY E.V.

Problems of intranuclear inclusions in viruses diseases;

Arch. Path. 1934, 18, 527 - 542.

5. DAGUILLARD

Hétérogénéité de l'atteinte du lymphocyte dans les syndromes de carence immunitaire.

Union Med. Canada, 1970, 99, 1068 - 1073.

6. DUDGEON J.A.,

Cytomegalovirus infection.

Arch. Dis. Childh. I971, 46, 581 - 583.

7. FELDMAN R.A. :

Cytomegalovirus during pregnancy,

Amer. Dis. Child. I969, 117, 517 - 521.

8. FRANKLIN A.J.

Cytomegalovirus infection presenting a acute haemolytic anemia in an infant.

Arch. Dis. Childh. 1972, 47, 474 - 475.

9. FUDENBERG H., GOOD R.A., HITZIG W., HUNKEL H.G., ROITT I.M.

Classification des déficits immunitaires primitifs.

Arch. franç. Pediat. I971, 28, 655.

10. GOOD R.A., GABRIELSEN A., PETERSON R.D.

The thymus in neurobiology. Structure, function and role in diseases.

Ann. Int. Med. I966, 64, 180 - 183.

11. GUBERN, SALISACHS, CARBONEL.

Hémopéritoines d'origine viscérale chez le nouveau-né

Ann. Chir. Inf. I968, 9, 317 - 330.

12. HUREAUX J.M., GUILLERMIN P., BRICOUT F.

Indirect hemagglutination of human cytomegalic

Rev. Europ. Etudes Clin. Biol. I971, 16, 616 - 620

13. IP H., CORNER B.D.

Trombocytopenic purpura in cytomegalovirus mononucleosis.

Lancet, 1973, 2, 621.

14. JEAN R., NEZELOF C., BRUNET H., MEYLAN F., IMBERT M.C.
Protéinose alvéolaire et inclusions cytomégaliques pulmonaires au cours de l'alymphocytose thymique.
Arch. Franç. Pediat., 1968, 25, 1009 - 1021.

15. JEDDI M., GAUDIN O.G.
Le virus cytomégalique. Son rôle en pathologie humaine.
Concours Méd. 1971, 93, 3965 - 3975

16. KANTOR G.L.
Immunologic abnormalities induced by post perfusion cytomegalovirus infection.
Ann. Int. Med. 1970, 73, 553-558

17. LE TAN VINH
La maladie des inclusions cytomégaliques. A propos de six observations personnelles.
Sem. hôp. Paris, 1957, 33, 514.

18. MERCIER G.,
La maladie des inclusions cytomégaliques chez le nouveau-né
Ann. Pediat. 1972, 48, 397 - 404

19. NEZELOF C.
Classification des maladies immuno-déficitaires
Arch. franç. Pediat. 1968, 25, 781-804

20. NEZELOF C.,

Aplasie thymique et rôle dans les syndromes immuno-déficitaires.

Rev. Prat. I970, 20, 3829 - 3836

21. NEZELOF C.,

Les carences immunitaires.

Rev. Prat. I971, 21, 3279-3289

22. ODIEVRE M.

Cholostase intrahépatique par obstruction des voies biliaires interlobulaires au cours d'une maladie des inclusions cytomégaliques chez le nouveau-né

Arch. Franç. Pediat. I970, 27, 211 - 216

23. TURPIN, TARD, LEJEUNE, MANIGAND.

Maladie des inclusions cytomégaliques acquise avec anémie hémolytique à auto-anticorps

Nouv. Press Med. I973, 2, 1833 - 1836

24. SCHWARTZ R.S.

Trojan-Horse lymphocytes.

New England Journ. of Med. I974, 290, 397-398.

25. VAN GELDEREN H.H. :

Successfully treated case in cytomegalic disease in a new born infant.

Act. Pead. Upps. I959, 48, 169 - 174

26. WONG T.W., WALTER N.E. :

Cytomegalic inclusion disease in adults.

Arch. Path. 1962, 74, 403 - 422.

-:-

# S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-

# SERMENT